

Efecto de un surfactante no iónico en la permeabilidad de butorfanol a través de mucosa nasal equina.

Velloso MI¹, Vita M², Andreetta A, Landoni MF¹.

¹Cátedra de Farmacología General y Clínica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de la Plata. ²Cátedra de Anatomía. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. vellosomariaines@gmail.com

La vía de administración intranasal tiene un gran potencial para su uso en medicina veterinaria porque es una vía incruenta, no invasiva y directa hacia el sistema nervioso central. Los equinos, poseen una cavidad nasal de gran superficie e irrigación (área potencial de absorción) que permite inferir la viabilidad de esta vía para la administración sistémica de fármacos. La misma, permitiría un pasaje directo de los fármacos hacia el sistema nervioso central, evitando la barrera hematoencefálica, convirtiéndose en una alternativa ideal para la administración de fármacos de acción central como los analgésicos opioides. El butorfanol es un analgésico opioide de uso extendido en la clínica equina y su excelente perfil farmacocinético posibilita su administración por todas las vías incluida la intranasal. El desarrollo adecuado de la formulación de un fármaco es un factor importante a tener en cuenta y representa un gran desafío.

En este estudio, se determinaron y compararon las velocidades de penetración de dos formulaciones de butorfanol a través de las porciones respiratoria y olfatoria de la mucosa nasal equina. Las formulaciones fueron desarrolladas en nuestro laboratorio; la primera de ellas (control) estaba compuesta por ácido cítrico 0.02 M, citrato de sodio 0.03 M, cloruro de sodio 1.09 M y butorfanol a la dosis de 24,4 mg/cm² y la formulación 2, de composición similar a la primera pero con el agregado de Tween 80 en concentración de 2,5 x 10⁻⁴ M. Para la realización del ensayo *in vitro*, se obtuvo mucosa de la cavidad nasal de cadáveres equinos del servicio de necropsia de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata. La misma, se lavó cuidadosamente y se cortó en cuadrados simétricos para montarlas sobre celdas de difusión de Franz^[1]. Las celdas receptoras contenían solución fisiológica estéril a 38°C con agitación constante y en la celda donante, se colocó 1,00 ml de la formulación. Desde la celda aceptora, se tomó una alícuota cada hora y se cuantificó el fármaco mediante espectrofotometría UV/Vis en placas de 96 pocillos con una metodología previamente validada^[3]. Se construyó una curva concentración acumulativa de butorfanol en función del tiempo para cada fragmento de la mucosa. Los valores obtenidos del flujo de penetración, constante de penetración y tiempo lag para las porciones respiratoria y olfatoria utilizando las formulaciones 1 y 2 se muestran en la TABLA 1.

Formulación	Naturaleza de la mucosa nasal	Flujo de penetración (µg cm ⁻² h ⁻¹)	Tiempo lag (h)	Constante de penetración (cm h ⁻¹)
1	Respiratoria	43,44 ± 3,00	-0,69 ± 0,12	0,002 ± 1 x 10 ⁻⁴
	Olfatoria	215,21 ± 6,29	-1,94 ± 0,06	0,009 ± 3 x 10 ⁻⁴
2	Respiratoria	119,80 ± 91,80	-0,08 ± 1,45	0,005 ± 0,004
	Olfatoria	379,23 ± 178,35	0,07 ± 3,38	0,015 ± 0,007

TABLA 1: Resultados del ensayo de permeabilidad de butorfanol a través de mucosa nasal equina utilizando celdas de difusión de Franz. Se estudiaron dos formulaciones, la primera (control) y la segunda que contenía Tween 80 a través de las porciones respiratoria y olfatoria. Se muestran los valores de los flujos de penetración, constantes de penetración y tiempos lag obtenidos.

VII JORNADA DE DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN

Noviembre 2019. Esperanza. Santa Fe. Argentina.

Área temática: **CIENCIAS BÁSICAS**

Los valores del flujo y la constante de penetración reflejan que la permeabilidad de butorfanol en la mucosa olfatoria es distinta de la porción respiratoria. Estos resultados son esperados para ambas formulaciones ya que es posible describir la difusión del fármaco a través de la mucosa nasal equina aplicando la Ley de Fick, y en ella, el flujo de una sustancia es inversamente proporcional al espesor de la membrana atravesada. La mucosa nasal equina de la región respiratoria tiene un espesor considerablemente mayor que la proveniente de la región olfatoria lo que explicaría las diferencias en los valores de flujo de penetración.

También se observa que los flujos de penetración de la formulación 2 son mayores que los obtenidos por la formulación 1 (control) en ambas regiones de mucosa. Asimismo, los tiempos lag fueron menores para la formulación 2. Considerando que las formulaciones eran similares y únicamente se diferencian por la presencia de Tween 80 en la formulación 2, atribuimos que el incremento de pasaje de butorfanol es consecuencia del agregado de este excipiente. El polisorbato 80 (Tween 80) es un surfactante no iónico utilizado en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas como agente solubilizante. Además, es conocido por alterar la fluidez de la membrana lipídica ocasionando un incremento de su permeabilidad ^[2] por lo que tendría un papel tanto en la mejora de la disolución del fármaco dentro del vehículo desarrollado en nuestro laboratorio, como en el incremento del pasaje a través de las células de la mucosa nasal.

Podemos concluir, que el pasaje de butorfanol es diferente en las regiones olfatoria y respiratoria de la mucosa nasal equina y que la incorporación de un surfactante no iónico, Tween 80, modifica el flujo de penetración del fármaco, incrementándolo. Los presentes resultados brindan información para continuar con la realización de formulaciones *in vitro* con una subsiguiente aplicación clínica en equinos.

Bibliografía

- 1- Franz T. (1978). The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man. *Current Problems in Dermatology*.7:58-68.
- 2- van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A. (2001). Role of formulation vehicles in taxane. *Pharmacology. Investigational New Drugs* 19: 125–141.
- 3- Velloso MI, Andreeta A, Landoni MF. (2018). Puesta a punto de un método espectrofotométrico UV/Vis en microplaca para la cuantificación de butorfanol. Exposición oral en VIII Jornadas de Jóvenes Investigadores, (6,8 y 7 de junio de 2018), Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Buenos Aires.